

vernetzt Sie mit Experten

Nahrungsergänzung im Fokus: Omega-3-Fettsäuren und Vitamin D3

Pharmakologe Nils von Hentig im Interview mit Leonie Meemken

Omega-3-Fettsäuren (O3-FS)

Viele unserer Patienten nehmen zusätzlich zu ihrer HIV-Therapie Nahrungsergänzungsmittel (NEM) ein, u.a. um das Risiko von Co-Morbiditäten zu senken. Helfen Supplemente und Mikronährstoffe der Gesundheit? Wie ist die derzeitige Evidenzlage? Wir interviewen Dr.med. Nils von Hentig, der sich intensiv mit der schulmedizinischen Studienlage zum potenziellen Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln, insbesondere für Menschen mit HIV (people living with HIV, PLWH), beschäftigt.

Wie ist die zusätzliche Einnahme von Omega-3 zu einer Statin-Therapie bei einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei PLWH zu bewerten?

Nachdem Cholesterin-senkende Medikamente zuletzt ihren Stellenwert zur Prävention auch bei einem niedrigen oder moderaten kardiovaskulären Risiko bei PLWH gezeigt haben, stellt sich im Vergleich dazu die Frage, weshalb es zu einem regelrechten Hype um die Einnahme von O3-FS in Nahrungsergänzungsmitteln kam? Die Placebo-kontrollierte REPRIEVE-Studie mit 7769 Menschen mit HIV (PLWH) wurde nach einer Zwischenauswertung abgebrochen, nachdem sich gezeigt hatte, dass die Einnahme von Pitavastatin das kardiovaskuläre Risiko in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse um 35% senkt. ¹ Der Konsum von O3-FS-Supplementen hat sich in den letzten zehn Jahren in den USA verzehnfacht und es wird angenommen, dass er sich bis 2025 erneut verdoppelt. ² Der Handel mit Fischölkapseln ist zu einer milliardenschweren (> 33 Milliarden Umsatz schon im Jahr 2016) Industrie angewachsen. ³ Die sogenannte Fetthypothese beruht auf einer prospektiven langjährigen Beobachtungsstudie, der sogenannten „Sieben-Länder-Studie“. Sie zeigte eine starke Korrelation zwischen fettreicher Diät und der Inzidenz koronarer Herzerkrankungen. Es

gab jedoch auch Ausnahmen: So haben die Inuit in Grönland tiefe Blutlipidwerte und eine tiefe Inzidenz an koronarer Herzkrankheit, obwohl ihre Ernährung viele Fette enthält. ⁴ Es wurde in der Folge angenommen, dass der hohe Nahrungsanteil von ungesättigten marinen O3-FS den protektiven Effekt bewirken könnte. ^{5,6}

Was sind O3-FS, wo kommen sie vor?

Die wichtigsten Vertreter der mehrfach ungesättigten O3-FS sind die pflanzliche inaktive kurzkettige Alpha-Linolensäure (ALA) sowie die aktive langkettige marine Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Die wichtigste Quelle der ALA sind Pflanzen und Nüsse oder deren Öle, für die marinen langkettigen Fettsäuren EPA und DHA sind es vorwiegend fetthaltige Meeresfische und Algen, die von Fischen gegessen werden. Der menschliche Organismus kann keine ungesättigten Fettsäuren synthetisieren, sie gelten daher als essenziell. Der Mensch kann jedoch die tierischen (marinen) EPA und DHA aus der pflanzlichen ALA synthetisieren. Täglich benötigt ein Mensch etwa 1,3 g ALA für seine Versorgung mit O3-FS, das entspricht rund einem Esslöffel (15 ml) Rapsöl. ⁷ Richtig ist jedoch auch, dass ALA in Gegenwart hoher Konzentrationen von Omega-6 Fettsäuren aus Transfetten (eine Form von ungesättigten Fetten), welche in industriell hergestellten Pflanzenölen, Milchprodukten und Fleisch von Rindern, Schafen und Ziegen enthalten sind, nicht ausreichend umgewandelt werden kann. Die Reduktion dieser Lebensmittel ist sinnvoll. ^{8,9} In einigen Studien konnten hohe Dosen von ALA in EPA, aber nur eingeschränkt in DHA, umgewandelt werden. ¹⁰

Welche potenziellen Wirkungen werden O3-FS zugeschrieben?

O3-FS werden positive Effekte auf den Fettstoffwechsel (Senkung der Triglyceride), die Arterienwand (bessere Elastizität), das Immunsystem und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Reduktion

InXfo – Interdisziplinäres Expertenforum HIV/Hepatitis

Registrieren Sie sich kostenfrei unter www.inxfo.de

Tabelle 1a: Pflanzliche O3-FS		Tabelle 1b: Tierische O3-FS		
Nahrungsmittel	Alpha-Linolensäure (ALA) [g/100 g]	Nahrungsquelle	Eicosapentaensäure (EPA) [g/100 g]	Docosahexaensäure (DHA) [g/100 g]
Leinsamenöl	53	Sardellen	0,8	1,3
Rapsöl	9,1	Atlantischer Hering	0,9	1,1
Walnuss	9,1	Lachs gezüchtet	0,9	1,1
Sojaöl	2,6	Wildlachs	0,4	1,4
Pinienkerne	0,8	Atlantische Sardinen	0,5	0,5
		Forelle	0,3	0,7

der Blutungsneigung, verbesserte Fließeigenschaften des Blutes) zugeschrieben. ⁷ In tierexperimentellen Studien wurden die Biochemie und die physiologische Wirkung von O3-FS im Organismus geklärt:

- Durch Einbau der O3-FS in die Zellmembran können Membrankanäle und Rezeptoren und damit Zellmembranfunktionen verändert werden.
- O3-FS sind Vorstufen von Eicosanoiden und anderen Metaboliten, die zum Beispiel eine anti-entzündliche Wirkung entfalten können.
- O3-FS senken – möglicherweise dosisabhängig – in geringem Maße die Triglyzeride und erhöhen HDL-Cholesterin.

Wie sieht es mit der klinischen Evidenz aus?

Im Jahr 2018 fand ein Cochrane-Review von n=79 randomisierten Studien bei 112.059 Patientinnen und Patienten mit Dosen von 0,5 bis > 5 g/Tag in einer Sensitivitätsanalyse, dass die Wirksamkeit der O3-FS für alle o. g. Effekte gegen Null tendiert. ¹¹ Seit der Veröffentlichung des Cochrane-Reviews sind weitere RCTs publiziert worden. Zwei große Studien betrafen die Primärprävention: Die ASCEND-Studie untersuchte den Effekt von O3-Supplementen bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes, die VITAL-Studie bei Patientinnen und Patienten mit mittelgroßem bis hohem kardiovaskulären Risikoprofil; trotz einer gezielten Auswahl von Patient:innen mit einem ausgeprägten Risikoprofil für die untersuchten Erkrankungen, zeigten O3-Supplemente keinen präventiven Effekt auf sogenannte klinische Endpunkte, das sind z. B. Vorkommen von Herzinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung (CVE). ^{12,13} Einzig die REDUCE-IT Studie erbrachte konträre Ergebnisse. ¹⁴ Nachdem jedoch die anderen Studien keinen positiven Effekt auf harte klinische Endpunkte ^{15,16} gezeigt haben, stellte sich die Frage, was diesen Effekt in der REDUCE-IT Studie ausgelöst hat. Die Ergebnisse für die Abnahme der Triglyceride waren in allen Studien annähernd gleich, hingegen zeigten die Patienten im Placebo-Arm der REDUCE-IT Studie einen Anstieg von LDL-Cholesterin (um 10,9 %) und einer Anzahl ebenfalls getesteter bekannter pro-atherosklerotischer und entzündungsfördernder Marker. ¹⁷ Es liegt deshalb nahe, dass das Ausmaß der Unterschiede durch die schädlichen Effekte des eingesetzten Placebo erklärbar wird. Außerdem hat das in dieser Studie eingesetzte Präparat nichts mit einem üblichen NEM zu tun: Icosapent-Ethylester ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Vaskepa[®]), welches in der EU im August 2022 vom Markt genommen wurde.

Es gibt also keine Evidenz für das Verhindern von CVE durch die regelmäßige Einnahme von marinen O3-FS. ¹⁸ Aufgrund dieser Daten empfehlen weder amerikanische noch europäische Guidelines den generellen Einsatz von O3-FS. ¹⁹ Allerdings sieht die «American He-

art Association» den Einsatz von O3-FS in der Sekundärprävention, also z. B. nach einem bereits erfolgten Herzinfarkt, als vertretbar an. ²⁰

Welche Effekte haben O3-FS auf nicht kardiovaskuläre Erkrankungen?

Wegen der vermuteten günstigen Effekte von marinen O3-FS auf die Membranfunktionen und Entzündungsparameter wurde die Wirkung von marinen O3-FS bei einer Vielzahl von weiteren Krankheiten untersucht: Die Einnahme von O3-Supplementen zeigten jedoch bei Schwangerschaft (Verhinderung früher Geburten), ²¹ Depression, ^{22,23} Alzheimer-Krankheit, ^{24,25} Demenz, ²⁶ Migräne, ²⁷ Brustkrebs ²⁸ oder nicht alkoholischer Fettleber ²⁹ keine Vorteile.

Was ist der Omega-3 Index?

Einige Sportmediziner*innen empfehlen die Messung des O3-Index (ein Maß für den Anteil an EPA + DHA an den Gesamtfettsäuren in Erythrozytenmembranen) und entsprechende Nahrungsergänzung, ³⁰ da niedrige O3-Spiegel im Blut „eng mit klinisch relevanten Endpunkten verbunden“ seien. Als Nachweis gelten einige kleine Pilotstudien. Die o. g. großen Meta-Analysen werden dabei kritisiert: Es seien falsche Präparate, zu niedrige Dosierungen und der falsche Einnahmezeitpunkt gewählt worden. ³¹ Warum dies so ist, lässt sich jedoch nicht belegen, da hierzu Daten aus großen klinischen Endpunktstudien fehlen.

Gibt es Neben- und Wechselwirkungen?

Die FDA empfiehlt auf jeden Fall täglich nicht mehr als 3g EPA einzunehmen, ³² ein Rote-Hand-Brief des BfArM warnt vor der Einnahme von 4g oder mehr O3-FS-Supplementen täglich. ³³ Häufigste Nebenwirkungen der O3-FS sind Übelkeit oder Magenverstimmung. O3-FS können in höheren Dosen einen thrombozytenaggregationshemmenden Effekt haben und dadurch zu vermehrten Blutungen ³⁴ bzw. in Dosen ab 4mg/Tag zu Auftreten von Vorhofflimmern führen. ^{14,15,35} Wechselwirkungen zwischen O3-FS-Präparaten und cART sind nicht bekannt.

Welche Produkte sind aufgrund der ökologischen Aspekte zu bevorzugen?

Die weltweite Vermarktung von O3-FS-Supplementen hat dazu geführt, dass bereits mehr als ein Achtel des weltweiten Fischfangs zur Produktion von Fischöl oder Futter für Aquafarming verbraucht wird. ³⁶ Da vor allem Sardinen, Sardinellen und Heringe mittels aufwendiger Technologie und engmaschiger Netze gefangen werden, wird hier das marine ökologische Gleichgewicht zerstört. ³⁷ Marine O3-FS-Supplemente können aber auch aus Mikroalgen gewonnen werden. ^{38,39}

Fazit

Das Ergänzen der Nahrung mit marinen O3-FS bringt keinen unmittelbar nachweisbaren Gesundheitsgewinn. Eine ausgewogene Diät von 2x wöchentlichem Fisch oder ausreichend pflanzliche O3-FS ist sinnvoll. Wer dennoch aufgrund eines erhöhten Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen O3-FS zuführen will, sollte beachten: Nahrungsmittel, die viel ungesättigte O3-FS enthalten sind Raps- oder Leinsamenöl. Marine ungesättigte Fettsäuren aus Fischölen haben eine katastrophale Ökobilanz. Alternativ ist ein Produkt aus Mikroalgenölen zu empfehlen. Sie sind die eigentliche O3-FS Quelle, da sie von Krill- und Fischen verzehrt werden. Es macht keinen Sinn, den O3-FS Index bestimmen zu lassen,

wenn man sich ausgewogen ernährt. Vielmehr reicht es aus, für die kardiovaskuläre Risikobestimmung mithilfe bewährter Scores Cholesterin (HDL/LDL) sowie die Triglyceride bestimmen zu lassen. Diese Laboruntersuchungen sind eine Kassenleistung. Wie oben angeführt, macht es möglicherweise Sinn, O3-FS Supplemente einzunehmen, wenn die Triglyceride im Blut bzw. das kardiovaskuläre Risiko sehr hoch sind. Dosierung: 1000 mg bei dokumentiertem hohem Herzinfarkt-Risiko⁴⁰ Überdosierung: Die tägliche Aufnahme von 3000 mg O3-FS soll nicht überschritten werden, da es zu nachteiligen Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle, Blutungsneigung und den Herzrhythmus kommen könnte.³³

Vitamin D

Hintergrund

Das sogenannte Vitamin D3 (Cholecalciferol) ist eigentlich ein Prohormon, aus dem wiederum mit Hilfe von UV-B-Strahlung in der Haut das Hormon 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) gebildet wird. Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit der Haut, Vitamin D3 zu bilden; sie nimmt bei älteren Menschen ungefähr um den Faktor 3 im Vergleich zu einem 20-jährigen Menschen ab.⁴¹ Vitamin D3 wird entweder in internationalen Einheiten (iE) oder in Mikrogramm (μ g) gemessen und angegeben: 20 μ g Vitamin D3 entsprechen 800 iE.

Kann man Vitamin D3-Spiegel im Blut messen?

Aufgrund der niedrigen Konzentration, der geringen Halbwertszeit von sechs bis acht Stunden und der raschen Regulierung in der Niere ist die aktive Form des Vitamin D nicht gut als Marker zur Bestimmung des Vitamin-D-Status geeignet.⁴² Deutlich genauer und zuverlässiger ist der Calcidiol-Spiegel (Speicherform des Vitamin D).⁴³ Bei der Interpretation der gemessenen Werte muss immer der spezifische Referenzbereich des jeweiligen Labors zugrunde gelegt und Verlaufskontrollen idealerweise in demselben Labor durchgeführt werden.^{44,45}

Es gibt viele Daten zum Einsatz von Vitamin D bei bestimmten Indikationen – wie ist hier die Evidenzlage?

Vitamin D3 – Die VITAL-Studie

Die regelmäßige Einnahme von Vitamin D3 wird, neben seinem indizierten Einsatz z. B. bei Osteoporose oder in der Schwangerschaft, häufig kontrovers diskutiert. Um aufgekommene Fragen zu klären, wurde 2010 die VITAL-Studie initiiert. Sie untersucht, ob die tägliche Supplementierung mit Vitamin D (oder O3-FS) das Risiko für Krebs, Herzkrankungen oder Schlaganfälle bei gesunden Probanden verringert. Die ersten Auswertungen konnten in keinem der o. g. Bereiche (Nachbeobachtungszeit ~5,3 Jahre) eine signifikante Verringerung des Erkrankungsrisikos nachweisen.^{12,46} Auch die Begleitstudien⁴⁷ deuten nicht darauf hin, dass die tägliche Einnahme von Vitamin D3 einen präventiven Einfluss auf Vorhofflimmern, Migräne, Stürze, altersbedingte Makuladegeneration oder Knieschmerzen hat. Ebenso wenig führte eine Supplementierung von Vitamin D bei gesunden Personen ab dem mittleren Alter gegenüber Placebo zu einer Verringerung von Knochenbrüchen.^{48,49} Dies galt auch für Personen, die zu Studien-

beginn einen niedrigen Calcidiol-Spiegel aufwiesen. Insofern macht eine regelmäßige Messung des Calcidiol-Spiegels nur bei Personen, die ein Risiko für einen schweren Vitamin-D3-Mangel aufweisen, Sinn.⁵⁰ Dies können Menschen in Pflegeheimen, mit Malabsorption oder mit manifester Osteoporose (Sekundärprophylaxe) sein.

Vitamin D3 und Krebs

Eine Subgruppenanalyse der VITAL-Studie postuliert ebenfalls den positiven Einfluss von Vitamin D auf die Tumorzinzidenz (n=226 von n=12 927 im Vitamin D-Arm D [1,7 %] vs. n=274 von n=12 944 im Placebo-Arm [2,1 %]; HR, 0,83 [95 % CI, 0,69-0,99]; p=0,04). Nach Stratifizierung entsprechend BMI verblieb das Resultat signifikant in der Gruppe mit normalem BMI, nicht jedoch in der Gruppe der Patient:innen mit Übergewicht oder Adipositas.⁵¹ Bei dieser Analyse sind sowohl der Auswertungszeitpunkt, das niedrige Signifikanzniveau als auch die Intransparenz einer Korrektur für multiples Testen problematisch. Auch eine Meta-Analyse des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg zeigt einen begrenzten möglichen Effekt: allein die Subgruppe der europäischen/nordamerikanischen, weißen Männer >70 Jahre, welche täglich bis zu 1000 iE Vitamin D3 einnehmen, bevor sie die erste Krebsdiagnose erhielten, haben eine um 12% geringere Krebssterblichkeit als alle anderen untersuchten Patientengruppen.^{52,53}

Vitamin D3 und Autoimmunerkrankungen

Untersucht wurde die Neudiagnose von Autoimmunerkrankungen, welche sich in den Krankenakten über eine Beobachtungszeit von durchschnittlich 5,3 Jahren fanden: u. a. Rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis oder Psoriasis. Letztlich zeigte sich in der Untersuchungsgruppe von insgesamt >25.000 Patient:innen (~Alter 67 Jahre), dass in dem Vitamin-D-Arm n=123 und im Placebo-Arm n=155 Patient:innen das Kriterium erfüllten (HR 0,78; 95CI 0,61-0,99, p=0,05) und somit die Einnahme von Vitamin D3 über mindestens 5 Jahre die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen senkt. Problematisch hier: Eine post-hoc-Analyse, die auf der Abfrage von Krankendaten beruht – ohne, dass die einheitliche Diagnosestellung definiert wäre – und ein im Ergebnis äußerst knappes Signifikanzniveau bedeuten, dass die Kernaussage auf unsicheren Füßen steht.⁵⁴

Vitamin D3 und Demenz

Neuere Publikationen postulieren den positiven Einfluss von Vitamin D3 auf neurophysiologisch degenerative Vorgänge in

Tierstudien.⁵⁵⁻⁵⁹ Zwei Meta-Analysen in kommen allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen: In einer Analyse von n=9 großen RCTs fanden die Autor:innen keinen Einfluss auf die Kognition älterer Patient:innen,⁶⁰ während ein zweites Review für 25 % der Ergebnisse einen positiven Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Einnahme und dem Abschneiden von Patient:innen in verschiedenen kognitiven Tests fand.⁶¹ Erst eine jüngst veröffentlichte Studie zeigt wieder einen sehr deutlichen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Einnahme und der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung über den Untersuchungszeitraum von 10 Jahren: In einer prospektiven Studie an n=12.288 Patient:innen wurde bei regelmäßiger Einnahme immerhin eine 40 %-ige Risikoreduktion erfasst.⁶²

Schon lange werden die immunmodulatorischen Eigenschaften von Vitamin D3 diskutiert. Insbesondere im Rahmen der Covid-19-Pandemie wurde die Rolle von Vitamin D3 für das Immunsystem näher untersucht. Gibt es neue Erkenntnisse in Bezug auf ...

... Influenza (echte Grippe)?

Die Mechanismen sind bis heute nicht vollständig geklärt:⁶³ Während zwei große Beobachtungsstudien über Jahre einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D3 Spiegeln und der Anfälligkeit gegenüber Influenza-Infektionen hergestellt haben,^{64,65} zeigten andere Studien das Gegenteil: Eine RCT in Schulkindern z. B., in der n=177 Kinder 14.000iE Vitamin D3/Woche und die andere Gruppe (n=209) Placebo erhielten, konnte keinen Unterschied in der Inzidenz finden; immerhin war jedoch die Rate anderer HNO-Infektionen im Verum-Arm signifikant niedriger.⁶⁶

... den Verlauf einer HIV-Infektion?

Vitamin-D3-Spiegel sind in PLWH generell niedriger. Das trifft sowohl auf unbehandelte als auch behandelte Kinder und Erwachsene zu.⁶⁷⁻⁷⁰ Zwei größere Studien erbrachten das Ergebnis, dass eine Vitamin-D-Supplementierung den Krankheitsprogress verlangsamen kann.⁷¹ In einem jüngst veröffentlichten spanischen Review erklären die Autor:innen in einer (Meta-) Analyse von n=5 Studien, dass gute Vitamin-D3-Spiegel mit höheren CD4-Zellzahlen korrelieren.⁷²

... Inzidenz und Verlauf von Covid-19?

Die während der Pandemie durchgeführten, zumeist nicht-kontrollierten Kohortenstudien zeigten im Ergebnis, dass ein

niedriger Vitamin-D3 Spiegel (~12ng/mL) mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden war. Doch diese Studien waren anfällig für systematische Fehler; z. T. fanden die Messungen in den Vergleichsgruppen nicht zum selben Zeitpunkt im Infektionsgeschehen statt, zum anderen waren die Studien aufgrund der ausgewerteten Krankenversicherungsdaten nicht in der Lage, Kofaktoren ausreichend zu berücksichtigen.⁷³ 31 Beobachtungsstudien untersuchten die Frage des Verlaufs und hier wurde im Wesentlichen ein Zusammenhang zwischen höherer Mortalität/schwerem Verlauf (gemessen an Beatmungsstatus, Intensivbehandlung etc.) und niedrigen Vitamin-D3-Spiegeln festgestellt.⁷⁴ Sobald Patient:innen jedoch geimpft waren, verschwand dieser Unterschied.⁷⁵

Fazit

Die Frage, ob niedrige Vitamin-D3 Spiegel zum Zeitpunkt einer Infektionserkrankung den Krankheitsverlauf bzw. die Mortalität beeinflussen, ist nicht abschließend geklärt. Es spricht aber einiges dafür, dass eine regelmäßige Einnahme und das Erreichen ausreichender Spiegel vor einer Infektion den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Es gibt weiterhin keinen belastbaren Hinweis darauf, dass die regelmäßige, tägliche Einnahme von niedrig dosiertem Vitamin D3 vor einer Krebserkrankung schützt bzw. deren Verlauf beeinflusst. Was die Prävention einer Demenz angeht, besteht möglicherweise ein Benefit, wenn Vitamin D3 frühzeitig (vor Beginn z. B. einer Alzheimer-Erkrankung) und über viele Jahre hinweg (mindestens länger als 5 Jahre) regelmäßig eingenommen wird. Ältere Menschen mit einer Osteopenie/Osteoporose sowie Frauen in der Schwangerschaft sollten entsprechend der jeweiligen Leitlinien Vitamin D3 einnehmen. Wahrscheinlich wird Vitamin D3 bei einer täglichen Einnahme von 1000-3000 iE besser aufgenommen als bei einer einmal-wöchentlichen Einnahme von 20.000 iE. Die gemeinsame Einnahme von Vitamin D3 und Vitamin K2 bringt keinen Vorteil für PLWH oder jüngere Menschen. Der einzige in Metaanalysen nachgewiesene Vorteil war der einer schnelleren Besserung der Knochendichte bei alten Menschen mit manifester Osteoporose.⁷⁶

PLWH haben generell niedrigere Vitamin D3-Spiegel. Die regelmäßige Einnahme von Vitamin D3 normalisiert diesen Zustand. Möglicherweise hat Vitamin D3 einen begrenzten immunmodulatorischen Effekt.⁷⁷ Eine regelmäßige Einnahme von Vitamin D3 (1000-2000iE/Tag) kann, insbesondere bei Älteren, in Erwägung gezogen werden.



Autor dieser Ausgabe:

PD Dr. Nils von Hentig, HIVCENTER, Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany
Sachsenhäuser Praxis für Allgemeinmedizin, HIV-Schwerpunkt, Frankfurt am Main
GNEF, Gesundheitsnetz Frankfurt eG; Tel: +49-69-614031, Fax: +49-69-60325884, E-mail: Hentig@em.uni-frankfurt.de

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie

GILEAD

**ViiV
Healthcare**

MSD

Zum besseren Lesefluss wurde nur die männliche Form verwendet. Selbstverständlich bezieht sich das immer auch auf weibliche und diverse Personen. Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXFo übernommen werden. Das Inhaltsverzeichnis finden Sie auf www.inxfo.de

Herausgeber: InXFo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Stefan Preis, Clinovate
Foto: Patrick Braun



Literatur

1. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(3 Suppl):638S-645S.
2. KBVW. Supplementierung von Vitamin D auf dem Prüfstand. *Verordnungsforum* 2023; 65:4-6.
3. Heidrich J. Vitamin D messen. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 2016; 16(www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen):44.
4. Heidrich J. Vitamin D messen. 2016; 11(www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen):44.
5. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-78.
6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(1):33-44.
7. Manson JE, Mora S, Cook NR. Marine n-3 Fatty Acids and Vitamin D Supplementation and Primary Prevention. Reply. *N Engl J Med* 2019; 380(19):1879-1880.
8. group Vs. 2023; (<https://www.vitalstudy.org/Publications.html>).
9. LeBoff MS, Chou SH, Manson JE. Vitamin D and Incident Fractures. Reply. *N Engl J Med* 2022; 387(17):1626-1627.
10. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022; 387(4):299-309.
11. Cummings SR, Rosen C. VITAL Findings - A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation. *N Engl J Med* 2022; 387(4):368-370.
12. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2025850.
13. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA, Jr., Cook NR, et al. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023; 87:101923.
14. Koh v. Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin-D-Einnahme. *Presseerklärung* 2023; <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-27-Verringerte-Krebssterblichkeit-bei-taeglicher-Vitamin-D-Einnahme.php#:~:text=Prognose%20von%20Krebserkrankungen%20wurden%20bereits,an%20einer%20Krebserkrankung%20zu%20versterben>.
15. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022; 376:e066452.
16. Lin FY, Lin YF, Lin YS, Yang CM, Wang CC, Hsiao YH. Relative D3 vitamin deficiency and consequent cognitive impairment in an animal model of Alzheimer's disease: Potential involvement of collapsin response mediator protein-2. *Neuropharmacology* 2020; 164:107910.
17. Lin J, Niu Z, Xue Y, Gao J, Zhang M, Li M, et al. Chronic vitamin D(3) supplementation alleviates cognition impairment via inhibition of oxidative stress regulated by PI3K/AKT/Nrf2 in APP/PS1 transgenic mice. *Neurosci Lett* 2022; 783:136725.
18. Manjari SKV, Maity S, Poornima R, Yau SY, Vaishali K, Stellwagen D, et al. Restorative Action of Vitamin D3 on Motor Dysfunction Through Enhancement of Neurotrophins and Antioxidant Expression in the Striatum. *Neuroscience* 2022; 492:67-81.
19. Mehrabadi S, Sadr SS. Administration of Vitamin D(3) and E supplements reduces neuronal loss and oxidative stress in a model of rats with Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2020; 42(10):862-868.
20. Yamini P, Ray RS, Chopra K. Vitamin D(3) attenuates cognitive deficits and neuroinflammatory responses in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology* 2018; 26(1):39-55.
21. Du Y, Liang F, Zhang L, Liu J, Dou H. Vitamin D Supplement for Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ther* 2020; 28(6):e638-e648.
22. Beauchet O, Cooper-Brown LA, Allali G. Vitamin D Supplementation and Cognition in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* 2021; 35(12):1249-1264.
23. Ghahremani M, Smith EE, Chen HY, Creese B, Goodarzi Z, Ismail Z. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. *Alzheimers Dement (Amst)* 2023; 15(1):e12404.
24. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12(9).
25. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255-1260.
26. Moan J, Dahlback A, Ma L, Juzeniene A. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(6):307-309.
27. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(2):176-183.
28. Deshwal R, Arora S. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in HIV Infected on Antiretroviral Therapy in a Cohort of Indian Patients. *J Assoc Physicians India* 2019; 67(3):42-45.
29. Kanwal W, Rehman A. High prevalence of vitamin D deficiency in HIV-infected individuals in comparison with the general population across Punjab province, Pakistan. *Saudi J Biol Sci* 2023; 30(1):103484.
30. Salawu AA, Oloyede TW, Oke EO, Oladibu OT, Ojedokun SA, Oiwoh SO, et al. Vitamin D Level in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in LAUTECH Teaching Hospital, Ogbomoso. *West Afr J Med* 2022; 39(1):70-75.
31. Seminario AL, Kemoli A, Fuentes W, Wang Y, Rajanbabu P, Wamalwa D, et al. The effect of antiretroviral therapy initiation on vitamin D levels and four oral diseases among Kenyan children and adolescents living with HIV. *PLoS One* 2022; 17(10):e0275663.
32. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS One* 2010; 5(1):e8770.
33. Teixeira N, Pereira BM, Oliveira IKF, Lima CHR, Carvalho C, Nunes I, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on HIV-infected adults: a systematic review. *Vitamin D3 Supplementation on HIV-Infected Adults: A Systematic Review. Nutr Hosp* 2019; 36(5):1205-1212.
34. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021; 119:154753.
35. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(2):96-110.
36. Jolliffe DA, Vivaldi G, Chambers ES, Cai W, Li W, Faustini SE, et al. Vitamin D Supplementation Does Not Influence SARS-CoV-2 Vaccine Efficacy or Immunogenicity: Sub-Studies Nested within the CORONAVIT Randomised Controlled Trial. *Nutrients* 2022; 14(18).
37. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015; 26(3):1175-1186.
38. Flauzino T, Simao ANC, de Almeida ERD, Morimoto HK, Oliveira SR, Alfieri DF, et al. Association between Vitamin D Status, Oxidative Stress Biomarkers and Viral Load in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Curr HIV Res* 2017; 15(5):336-344.
1. Reprieve-Trial. REPRIEVE Trial Shows That Pitavastatin Can Prevent Heart Disease in People with HIV! 2023; (REPRIEVE Trial Shows That Pitavastatin Can Prevent Heart Disease in People with HIV!).
2. Curfman G. Do Omega-3 Fatty Acids Benefit Health? *JAMA* 2020; 324(22):2280-2281.
3. Statista. omega-3 Supplement Market Size Worldwide. 2016; (www.statista.com/statistics/758383/omega-3-supplement-market-size-worldwide/).
4. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200(1-2):69-73.
5. Dyerberg J, Bang HO. Dietary fat and thrombosis. *Lancet* 1978; 1(8056):152.

6. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2(8081):117-119.
7. Risikobewertung Bf. Für die Anreicherung von Lebensmitteln mit Omega-3-Fettsäuren empfiehlt das BfR die Festsetzung von Höchstmengen. Stellungnahme 2006; 030/2009(https://www.bfr.bund.de/cm/343/fuer_die_anreicherung_von_lebensmitteln_mit_omega_3_fettsauren_empfiehlt_das_bfr_die_festsetzung_von_hoehstmengen.pdf).
8. Lane KE, Wilson M, Hellon TG, Davies IG. Bioavailability and conversion of plant based sources of omega-3 fatty acids - a scoping review to update supplementation options for vegetarians and vegans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62(18):4982-4997.
9. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357(9258):746-751.
10. Burdge GC, Calder PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45(5):581-597.
11. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11(11):CD003177.
12. Manson JE, Mora S, Cook NR. Marine n-3 Fatty Acids and Vitamin D Supplementation and Primary Prevention. Reply. *N Engl J Med* 2019; 380(19):1879-1880.
13. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J* 2018; 198:135-144.
14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl. Reply. *N Engl J Med* 2019; 380(17):1678.
15. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2021; 143(6):528-539.
16. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(19):e013543.
17. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1beta, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation* 2022; 146(5):372-379.
18. Markozannes G, Ntzani EE, Tsapas A, Mantzoros CS, Tsiara S, Xanthos T, et al. Dose-related meta-analysis for Omega-3 fatty acids supplementation on major adverse cardiovascular events. *Clin Nutr* 2022; 41(4):923-930.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227-3337.
20. Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, Wu JH, Lichtenstein AH, Costello RB, et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(15):e867-e884.
21. Makrides M, Best K, Yelland L, McPhee A, Zhou S, Quinlivan J, et al. A Randomized Trial of Prenatal n-3 Fatty Acid Supplementation and Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2019; 381(11):1035-1045.
22. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(11):CD004692.
23. Okereke OI, Vyas CM, Mischoulon D, Chang G, Cook NR, Weinberg A, et al. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(23):2385-2394.
24. Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci* 2018; 21(8):529-538.
25. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, Castor KJ, Fonteh AN, Schneider LS, et al. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E epsilon4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol* 2017; 74(3):339-347.
26. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4):CD009002.
27. Ramsden CE, Mann JD, Faurot KR, Lynch C, Imam ST, MacIntosh BA, et al. Low omega-6 vs. low omega-6 plus high omega-3 dietary intervention for chronic daily headache: protocol for a randomized clinical trial. *Trials* 2011; 12:97.
28. Ma Y, Wang J, Li Q, Cao B. The Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementations on anti-Tumor Drugs in Triple Negative Breast Cancer. *Nutr Cancer* 2021; 73(2):196-205.
29. Oscarsson J, Onnerhag K, Riserus U, Sundén M, Johansson L, Jansson PA, et al. Effects of free omega-3 carboxylic acids and fenofibrate on liver fat content in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(6):1390-1403 e1394.
30. von Schacky C. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients* 2021; 13(4).
31. Schacky v. Omega-3 Fettsäuren. *Sportärztezeitung*; (<https://sportaerztezeitung.com/rubriken/ernaehrung/2547/omega-3-fettsauren/>).
32. Krupa K, Fritz K, Parmar M. Omega-3 Fatty Acids. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Kristina Fritz declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Mayur Parmar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.; 2023.
33. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Omega-3-Fettsäure-haltigen Arzneimitteln: Dosisabhängig erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten mit etablierten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren. 2023; (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-omega-3-fettsaeure.html?nn=591002>):accessed 28.11.2023.
34. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(20):2047-2067.
35. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324(22):2268-2280.
36. Greenberg P. *The Omega Principle. Seafood and the quest for a long life and healthier planet.* Penguin Press New York 2018.
37. Federl F, Monteiro F, Fadiouth K, Fadiouth J. Hungrig auf Sardinellen. *WoZ Schweiz* 2023; (<https://www.woz.ch/2325/fischmehl-aus-dem-senegal/hungrig-auf-sardinellen!/V7A67DKBBSN3>).
38. Balasubramanian V, Gunasegavan RD, Mustar S, Lee JC, Mohd Noh MF. Isolation of Industrial Important Bioactive Compounds from Microalgae. *Molecules* 2021; 26(4).
39. Eberli F. Omega-3-Fettsäuren: chronischer Hype ohne Evidenz. *Swiss Med Forum* 2023; 23(17):1026-1030
40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, American Heart Association. Nutrition C. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(21):2747-2757.
41. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(3 Suppl):638S-645S.
42. KBVW. Supplementierung von Vitamin D auf dem Prüfstand. *Verordnungsforum* 2023; 65:4-6.
43. Heidrich J. Vitamin D messen. *Deutsche Apotheker-Zeitung* 2016; 16(www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen)
44. Heidrich J. Vitamin D messen. 2016; 11(www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen)
45. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-78.
46. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380(1):33-44.
47. group Vs. 2023; (<https://www.vitalstudy.org/Publications.html>).
48. LeBoff MS, Chou SH, Manson JE. Vitamin D and Incident Fractures. Reply. *N Engl J Med* 2022; 387(17):1626-1627.
49. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med* 2022; 387(4):299-309.
50. Cummings SR, Rosen C. VITAL Findings - A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation. *N Engl J Med* 2022; 387(4):368-370.

51. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, Bubes V, et al. Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11):e2025850.
52. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA, Jr., Cook NR, et al. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023; 87:101923.
53. Koh v. Verringerte Krebssterblichkeit bei täglicher Vitamin-D-Einnahme. *Presseerklärung* 2023; <https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2023/dkfz-pm-23-27-Verringerte-Krebssterblichkeit-bei-taeglicher-Vitamin-D-Einnahme.php#:~:text=Prognose%20von%20Krebserkrankungen%20wurden%20bereits,an%20einer%20Krebserkrankung%20zu%20versterben.>
54. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022; 376:e066452.
55. Lin FY, Lin YF, Lin YS, Yang CM, Wang CC, Hsiao YH. Relative D3 vitamin deficiency and consequent cognitive impairment in an animal model of Alzheimer's disease: Potential involvement of collapsin response mediator protein-2. *Neuropharmacology* 2020; 164:107910.
56. Lin J, Niu Z, Xue Y, Gao J, Zhang M, Li M, et al. Chronic vitamin D(3) supplementation alleviates cognition impairment via inhibition of oxidative stress regulated by PI3K/AKT/Nrf2 in APP/PS1 transgenic mice. *Neurosci Lett* 2022; 783:136725.
57. Manjari SKV, Maity S, Poornima R, Yau SY, Vaishali K, Stellwagen D, et al. Restorative Action of Vitamin D3 on Motor Dysfunction Through Enhancement of Neurotrophins and Antioxidant Expression in the Striatum. *Neuroscience* 2022; 492:67-81.
58. Mehrabadi S, Sadr SS. Administration of Vitamin D(3) and E supplements reduces neuronal loss and oxidative stress in a model of rats with Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2020; 42(10):862-868.
59. Yamini P, Ray RS, Chopra K. Vitamin D(3) attenuates cognitive deficits and neuroinflammatory responses in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology* 2018; 26(1):39-55.
60. Du Y, Liang F, Zhang L, Liu J, Dou H. Vitamin D Supplement for Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ther* 2020; 28(6):e638-e648.
61. Beauchet O, Cooper-Brown LA, Allali G. Vitamin D Supplementation and Cognition in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs* 2021; 35(12):1249-1264.
62. Ghahremani M, Smith EE, Chen HY, Creese B, Goodarzi Z, Ismail Z. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. *Alzheimers Dement (Amst)* 2023; 15(1):e12404.
63. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients* 2020; 12(9).
64. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255-1260.
65. Moan J, Dahlback A, Ma L, Juzeniene A. Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2009; 1(6):307-309.
66. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB, et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2019; 13(2):176-183.
67. Deshwal R, Arora S. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in HIV Infected on Antiretroviral Therapy in a Cohort of Indian Patients. *J Assoc Physicians India* 2019; 67(3):42-45.
68. Kanwal W, Rehman A. High prevalence of vitamin D deficiency in HIV-infected individuals in comparison with the general population across Punjab province, Pakistan. *Saudi J Biol Sci* 2023; 30(1):103484.
69. Salawu AA, Oloyede TW, Oke EO, Oladibu OT, Ojedokun SA, Oiwoh SO, et al. Vitamin D Level in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in LAUTECH Teaching Hospital, Ogbomoso. *West Afr J Med* 2022; 39(1):70-75.
70. Seminario AL, Kemoli A, Fuentes W, Wang Y, Rajanbabu P, Wamalwa D, et al. The effect of antiretroviral therapy initiation P on vitamin D levels and four oral diseases among Kenyan children and adolescents living with HIV. *PLoS One* 2022; 17(10):e0275663.
71. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS One* 2010; 5(1):e8770.
72. Teixeira N, Pereira BM, Oliveira IKF, Lima CHR, Carvalho C, Nunes I, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on HIV-infected adults: a systematic review. *Vitamin D Supplementation on HIV-Infected Adults: A Systematic Review. Nutr Hosp* 2019; 36(5):1205-1212.
73. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021; 119:154753.
74. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18(2):96-110.
75. Jolliffe DA, Vivaldi G, Chambers ES, Cai W, Li W, Faustini SE, et al. Vitamin D Supplementation Does Not Influence SARS-CoV-2 Vaccine Efficacy or Immunogenicity: Sub-Studies Nested within the CORONAVIT Randomised Controlled Trial. *Nutrients* 2022; 14(18).
76. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015; 26(3):1175-1186.
77. Flauzino T, Simao ANC, de Almeida ERD, Morimoto HK, Oliveira SR, Alferi DF, et al. Association between Vitamin D Status, Oxidative Stress Biomarkers and Viral Load in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Curr HIV Res* 2017; 15(5):336-344.